



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 43 44 306 A 1

⑲ Aktenzeichen: P 43 44 306.0
⑳ Anmeldetag: 23. 12. 93
㉑ Offenlegungstag: 30. 6. 94

⑤1 Int. Cl.⁵:
C 08 J 5/12
C 08 J 7/06
A 61 K 49/04
A 61 K 33/38
A 61 L 31/00
A 01 N 59/16
A 01 N 25/34
A 61 M 27/00
A 61 M 16/08
A 61 M 1/00
// C08J 5/12,C08L
23:08,31:04,A61K
9/10

DE 43 44 306 A 1

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1
24.12.92 DE 42 44 190.0

⑦1 Anmelder:
Krall, Theodor, Dipl.-Ing., Lechaschau, AT

⑦4 Vertreter:
Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann,
D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Rauh, P., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Hermann, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.;
Schmidt, J., Dipl.-Ing.; Jaenichen, H., Dipl.-Biol.
Dr.rer.nat., 81675 München; von
Uexküll-Güldenband-Menzel, A., Dr.phil. (Ph.D.),
82166 Gräfelfing; Weinberger, R., Dipl.-Chem.Univ.
Dr.rer.nat.; Bublak, W., Dipl.-Chem. Univ.,
Pat.-Anwälte; Törmel, H., Rechtsanw., 81675
München

⑦2 Erfinder:
Krall, Theodor, Dipl.-Ing., Lechaschau, AT;
Guggenbichler, Peter, Prof. Dr., 90762 Fürth, DE

⑤4 Von Keimen nicht besiedelbare Kunststoffteile für den medizinischen Bedarf

⑤7 Die Erfindung betrifft Kunststoffteile, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie an und/oder unter der Oberfläche einen Gehalt an metallischem Silber aufweisen. Sie lassen sich insbesondere im medizinischen Bereich als Bakterizid verwenden.

DE 43 44 306 A 1

Beschreibung

Nach dem heutigen Stand des Angebotes kommen eine Vielzahl von Produkten für den medizinischen Bedarf in den Handel, deren wesentlicher Teil ein Kunststoffteil, z. B. ein Schlauch mit einem oder mehreren Lumen, ist. Sie werden sterilisiert, z. B. mit Ethylenoxid, luftdicht verpackt und gelangen so in den Handel.

Entnimmt man sie der Verpackung, so bleibt die Sterilität nicht erhalten. Zwar werden für derartige Gegenstände dichte und glatte Materialien verwendet, die die Besiedelung mit Bakterien verringern, aber insbesondere bei längerem oder gar langfristigem Gebrauch können diese aber doch wieder von Keimen besiedelt werden, die letztlich dem Patienten, an dem diese Gegenstände, insbesondere Schläuche, verwendet werden, schaden.

Versuche, Schläuche der eingangs beschriebenen Art mit Antibiotika zu versetzen oder mit Antibiotika enthaltenden Beschichtungen gebrauchstauglich zu machen, haben offenbar nicht zum gewünschten, breit anwendbaren Ergebnis geführt. Insbesondere sind damit unerwünschte Nebenwirkungen durch die Antibiotika verbunden.

Auch der Versuch, Schläuche mit stark bakterizidem Silbernitrat zu behandeln, um Langzeit-Sterilität herbeizuführen, hat zu keinem positiven Ergebnis geführt. Denkbar ist, daß dabei das Silbernitrat wegen seiner Wasserlöslichkeit ausgewaschen wird.

Andererseits ist die bakterizide Wirkung von Silber bzw. Silberionen seit langem bekannt ("Oligodynamik") und die Verträglichkeit von Silber mit menschlichem Gewebe und menschlicher Körperflüssigkeit seit langem bewiesen (Silber als Ersatzmaterial für Knochensubstanz, z. B. im Bereich des Schädels). Gegen diese vorteilhafte Wirkung der Verwendung von Silber sind natürlich auch die möglichen Nebenwirkungen abzuwägen:

Örtliche Schwarzfärbung der Haut bei langzeitiger lokaler Einwirkung ist zwar grundsätzlich möglich, aber im übrigen eine gesundheitlich nicht sehr ernste Nebenwirkung der Verwendung von Silber, die in keinem Verhältnis zum Vorteil der Vermeidung von Infektionen steht.

Die Möglichkeit des Auftretens einer allgemeinen "Agyrose", die eine medizinisch zwar auffällige, aber die Lebensqualität kaum beeinflussende Krankheit darstellt, ist erst bei einer Gesamtsilbermenge im menschlichen Körper von deutlich mehr als etwa 10 g in Betracht zu ziehen — eine Menge, die bei der in Aussicht genommenen Anwendung von Silber für die Ausrüstung von z. B. Schläuchen selbst bei exzessiver Anwendung kaum abgegeben werden kann.

Statistisch gesehen ist das abzuwehrende Infektionsrisiko für den Patienten, verursacht durch die Besiedelung von Oberflächen von Schläuchen mit Keimen, durch derartige Besiedelungen der inneren Oberfläche des Schlauches um ein Vielfaches höher ist als jenes, welches durch die Möglichkeit der Besiedelung der äußeren Oberfläche des Schlauches gegeben ist.

Ferner wurde vorgeschlagen, auf die Oberfläche von zu behandelnden Schläuchen eine Schicht aus metallischem Silber aufzubringen. Nach entsprechender Vorbehandlung des Schlauchmaterials ist dies, vor allem an dessen Außenseite durch Modifizieren von Verfahren, wie sie z. B. für die Verspiegelung von (Glas-) Oberflächen seit langem bekannt sind ("stromlose Galvanisierung") möglich. Diese Verfahren erfordern freilich zum

Teil den Einsatz von Chemikalien für die Anätzung der Oberfläche, die dann außerordentlich sorgfältig bis zur praktischen Rückstandslosigkeit entfernt werden müssen, um eine physiologische (toxische) Gefährdung auszuschließen.

Soll eine so erzeugte, im allgemeinen wohl sehr dünne Schicht dann auch noch langfristig in ihrer Wirkung vorhalten, so kann sie anschließend an die stromlose Versilberung dann noch durch eine "echte" Galvanisierung im Silberbad beliebig verstärkt werden.

Nachteilig bei diesem Verfahren ist, daß einerseits schon bei einer relativ geringen Schichtdicke des so auf die Oberfläche(n) des Schlauches aufgetragenen Silbers, welches letztlich dann ja ein Silberrohr (bzw. konzentrische Silberrohre) darstellt (darstellen), die Steifigkeit des Schlauches in im allgemeinen unerwünschter Weise deutlich zunimmt; ein Umstand, der besonders stark zum Tragen kommt, wenn ein Schlauch nicht nur innen, sondern außen und innen auf diese Weise behandelt wird.

Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist, daß die so erzeugte "aktive" Oberfläche des Silbers trotz eines an sich reichlichen Angebotes an Silbermasse nicht allzu groß ist und damit trotz des großen Aufwandes an Vorbehandlung eine zwar durchaus beachtliche, aber keineswegs optimale Wirksamkeit erreicht wird.

Außerdem ist die Gefahr nicht unbekannt, daß galvanisch aufgetragene Schichten leicht abblättern und daß die Möglichkeit der Wanderung von Metallsplittern im Körper, auch wenn es sich in diesem Fall "nur" um Silbersplitter ohne toxische Wirkung handeln würde, keine unbedingt beruhigende Aussicht darstellt.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist deshalb, medizinische Gegenstände bereitzustellen, an deren Oberflächen langzeitstabile Konzentrationen von Silberionen vorliegen, die die Besiedelung mit pathogenen Keimen verhindern und nicht die vorstehenden Nachteile des Standes der Technik aufweisen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man nahe an den keimfrei zu haltenden Oberflächen Quellen für Silberionen, basierend auf metallischem Silber, schafft.

In einer Ausführungsform der Erfindung werden Silberionen an den inneren Oberflächen von Schläuchen und deren Armaturen, die nicht von Keimen besiedelt werden sollen, dadurch erzeugt, daß ein Silberdraht oder ein Silberband ("Begleitdraht") in das Innere des Schlauches eingebracht wird, wobei zur Vergrößerung der aktiven Oberfläche einer solchen Anordnung dieser "Begleitdraht" auch als Litze ausgeführt sein kann und zudem der Begleitdraht durch eine geeignete Ätzung vor dem Einbringen in den Schlauch eine weitere Vergrößerung der aktiven Oberfläche erfahren kann.

Diese Ausführungsformen haben zudem den Vorteil, daß ein Maximum an Silbermasse in zudem billigen Darstellungsformen mit einem Minimum an zusätzlicher Steifigkeit in den Schlauch eingebracht werden kann.

Eine Variante dieser erfindungsgemäßen Anordnung ist es, den im folgenden, unabhängig von seinem geometrischen Querschnitt kurz "Begleitdraht" genannten Silberdraht direkt in der Schlauchoberfläche dadurch zu verankern, daß er in eine beim Extrusionsvorgang hergestellte Nut eingebracht wird bzw. daß mehrere Begleitdrähte in mehrere, über den Umfang der inneren wie der äußeren Oberfläche des Schlauches verteilte Nuten eingebracht werden können. Dabei ist sowohl die Anordnung des Begleitdrahtes (der Begleitdrähte) parallel zur Längsachse des Schlauches möglich als auch

dessen (deren) schraubenförmige Anordnung rings um die Längsachse; eine Variante, die sowohl herstellungstechnisch interessant als auch bezüglich der Sicherheit der Verankerung des Begleitdrahtes (bzw. der Begleitdrähte) besonders vorteilhaft ist.

So gestaltete Schläuche haben den grundsätzlichen Vorteil gegenüber Schläuchen mit einfach lose eingelegtem Begleitdraht, daß der lichte Querschnitt des Schlauches nicht durch den Begleitdraht (die Begleitdrähte) eingeengt wird, was für viele Anwendungen zwar unerheblich, für einige Anwendungen aber unbedingt nötig ist.

Für die Herstellung dieser Varianten ist es dabei im Prinzip unerheblich, ob der Begleitdraht (die Begleitdrähte) unmittelbar in den Extrusionsvorgang des Schlauchmaterials einbezogen werden oder ob sie in einer zweiten Stufe in die Wandung eines noch heißen Schlauches eingedrückt werden oder ob sie, gleichfalls in einer dem eigentlichen Extrusionsvorgang nachgeschalteten Stufe, in bereits vorextrudierte Nuten eingepreßt werden.

Für Schläuche aus Materialien, die mittels Körperflüssigkeiten bzw. mittels von z. B. zu infundierenden Flüssigkeiten eine hinreichende Beweglichkeit der Silberionen durch die Wandung zulassen, ist es überdies möglich, den Begleitdraht (die Begleitdrähte) unter der Oberfläche, d. h. in der Wandung des Schlauches anzuordnen, ohne daß hierdurch die erfindungsgemäße Verhinderung der Besiedelbarkeit der Oberfläche mit Keimen ausbleibt.

Ein für viele Fälle interessanter Nebeneffekt der Verwendung von Silberdrähten, -litzen oder -bändern im Lumen eines Schlauches oder auch in dessen Wandung ist der der röntgentechnischen Erkennbarkeit des Schlauches im Körper, eine Eigenschaft, die benötigtenfalls durch andere, dem Schlauch beizufügende Stoffe mit hohem Atomgewicht erreicht werden muß und die sich im Fall der Verwendung dieser Darstellungsformen von Silber in physiologisch besonders unbedenklicher Weise automatisch einstellt.

Gemäß einer anderen Ausführungsform werden auf Kunststoffschläuchen und auch anderen Gegenständen aus Kunststoff Schichten aus Silber mechanisch aufgebracht.

Dabei werden Kunststoffgegenstände, insbesondere Kunststoffschläuche, ausreichender Härte (z. B. aus PA oder PE) über einen Ziehstein aus Silber gezogen. Es ist damit gelungen, eine biologisch wirksame Versilberung zu erzeugen. Ein Ziehstein mit einem versilbertem Arbeitskanal bringt das gleiche Ergebnis, wenn die Versilberung so weich hergestellt wird, wie dies geglühtem Feinsilber entspricht.

Die erhaltenen Gegenstände weisen zudem noch eine große aktive Oberfläche auf und sind dadurch in bezug auf die Verhinderung der Besiedelung der Oberfläche mit Keimen besonders aktiv.

Diese Versilberung kann noch erheblich intensiviert und damit auch bei weicherem Schlauchmaterial angewendet werden, wenn bei diesem Ziehvorgang als "Ziehseife" eine Dispersion von kolloidalem Silber bzw. Silberpulver mit Korngrößen von z. B. unter etwa 10 µm, vorzugsweise in wäßriger Lösung, verwendet wird.

Die wäßrige Flüssigkeit muß für diese Arbeitsverfahren einerseits gut benetzend eingestellt sein, was durch die Beigabe von handelsüblichen Tensiden erreicht werden kann, dazu auch noch auf einen zur Ladung der Oberfläche passenden, im allgemeinen leicht alkalischen

pH-Wert eingestellt werden, damit die Oberfläche das Silber überhaupt annimmt.

Bei der Verwendung von Silberpulver ist darüber hinaus Absetzungserscheinungen im nötigen Ausmaß durch ständige Aufwirbelung der Dispersion während des Ziehvorganges, z. B. durch die Verwendung von Ultraschall, entgegenzuwirken.

Durch die Wahl geeigneter Ziehbedingungen (Durchmesserreduktionsverhältnis, Ziehgeschwindigkeit, Arbeitstemperatur) kann zudem bei diesem Ziehvorgang das Eindringen der Silberpartikel in die Oberfläche des Kunststoffes so gesteuert werden, so daß einerseits für den beabsichtigten Zweck genügend viel von direkt aktiver Oberfläche verbleibt, andererseits aber eine sichere Verankerung der Partikel in der Oberfläche des Kunststoffes erzielt wird.

Analog zu diesen allgemeinen Beschichtungsbedingungen für die äußere Oberfläche von Schläuchen oder anderen Gegenständen ist das Innere von Schläuchen schwieriger zu beschichten, dies um so mehr, je kleiner das Lumen überhaupt und ganz besonders, je größer die zu beschichtende Länge im Verhältnis zum Innendurchmesser ist.

Während für größere Schlauchinnendurchmesser noch die der Ziehtechnik entlehnte Arbeitsweise mit einem an einer "Ziehstange" (Ziehdraht) befestigtem Ziehstempel für grundsätzlich begrenzt lange Schlauchstücke und die mit "fliegendem Ziehstempel" für theoretisch unbegrenzt lange Schlauchstücke verwendet werden kann, ist eine solche Vorgangsweise für kleine Schlauchinnendurchmesser praktisch nicht mehr machbar.

In solchen Fällen muß dann ein anderes Verfahren gewählt werden, welches aber auch für die vorstehend erwähnten, größeren Schlauchdurchmesser anwendbar ist:

Die das Silber enthaltende, vorzugsweise wäßrige Suspension mit den vorstehend genannten, experimentell für den Einzelfall festzulegenden Parametern, wird vor der Beschichtung in das Innere des Schlauches eingebracht. Dabei braucht keineswegs die ganze Länge des Schlauches gefüllt zu werden, um den nachfolgenden Arbeitsschritt der eigentlichen Beschichtung ausführen zu können.

Die Beschichtung erfolgt dann durch Walken des Schlauches von außen, ähnlich, wie das in einer Schlauchpumpe vor sich geht, wobei es zur Verbesserung der Wirkung dieses Verfahrens möglich ist, mit derselben Vorfüllung des Schlauches nicht nur einen Durchgang, sondern auch deren mehrere — und diese noch in verschiedenen Richtungen, bezogen auf das Zentrum des Schlauches — auszuführen.

Der Vorgang des Walkens kann dann auch gleich in einem weiteren Arbeitsschritt mit z. B. Reinwasser als Reinigungsflüssigkeit zur Säuberung des Schlauches von Resten der für die Beschichtung verwendeten Suspension verwendet werden, wobei gleichzeitig eine weitgehende (Vor-) Trocknung des Schlauchinneren erfolgen kann, die eine im allgemeinen sicher wohl nötige, z. B. durch Ausblasen mit trockenem Gas mögliche und/oder aber auch thermische Endtrocknung sehr erleichtert.

Für Schläuche aus Materialien, die mittels Körperflüssigkeiten bzw. mittels von z. B. zu infundierenden Flüssigkeiten eine hinreichende Beweglichkeit der Silberionen durch die Wandung zulassen, ist es möglich, wie vorstehend bei der Verwendung von Silberdrähten, -litzen oder -bändern erwähnt, die die Silberionen abge-

benden Quellen (Partikel) unter der Oberfläche, d. h. also in der Wandung des Schlauches anzuordnen, ohne daß hierdurch die erfindungsgemäße Verhinderung der Besiedelbarkeit der Oberfläche mit Keimen ausbleibt.

Dies ist also möglich bei hydrophilen Schlauchmaterialien, wozu eine Reihe von PU-Massen und auch PA-Massen gehören, oder in auf andere Weise den Ionen-transport zulassenden Schlauchmaterialien, das sind z. B. Kunststoffe mit besonders niedrig gezüchteter Dichte (PE-LLD). In solche zu extrudierende Massen kann Silberpulver mit eingearbeitet werden, um auf diese Weise die Besiedelbarkeit mit Keimen zu verhindern.

Es ist aber auch durchaus möglich, diese Eigenschaft der Durchlässigkeit für Silberionen durch die Mischung eines Grundmaterials, welches auch sehr hydrophob sein kann, mit einem hydrophilen anderen Material, im Extremfall eines solchen, wie es z. B. für die Herstellung sehr hydrophiler biomedizinischer Produkte (z. B. Polyacrylat-Harze für Kontaktlinsen) verwendet wird, oder auch durch die maßvolle Beigabe von hydrophilen Füllstoffen, wie sie z. B. unter der Sammelbezeichnung "Kieselgur bzw. als "Molekularsieb" erhältlich sind, in physiologisch unbedenklicher Weise zu fördern.

Der besonders im Vergleich zur Größe der Moleküle von Antibiotika, wie sie für die Verhinderung der Besiedelbarkeit mit Keimen durch die kontrollierte Abgabe an die Umgebung vorgesehen sein sollen (oder sind), geringe Radius der Silberionen läßt diesbezüglich einen außerordentlich weiten Spielraum der Modifikation von in Betracht zu ziehenden Schlauchmaterialien offen.

Sollen derartige mit Silberzusatz versehene Schlauchmaterialien zum Einsatz kommen, so ist es natürlich möglich, diese nicht nur als massive Schläuche zu gestalten, sondern vielmehr auch mit Silberpulver gefülltes, ausreichend hydrophiles Schlauchmaterial in dünner Schicht als Seele auf der Innenseite des Schlauches bzw. als Hülle auf der Außenseite zusammen mit dem den eigentlichen Körper des Schlauches bildenden Grundmaterial, welches im besonderen Fall dann durchaus sogar hydrophob sein könnte, zu extrudieren.

Da die bakterizide Wirkung ja nicht nur auf die aller-nächste Umgebung der Ionenquelle beschränkt ist, genügt es sogar, anstelle der mit Silberpulver gefüllten, ringsherum reichenden Seele bzw. Hülle auch nur jeweils einen Streifen aus mit Silberpulver gefülltem, ausreichend hydrophilem Kunststoff mitzuextrudieren, um Silber zu sparen.

Ist der vor Besiedelung zu schützende Umfang aber größer, als dies der Reichweite der keimtötenden Wirkung der an die Oberfläche gelangenden Silberionen entspricht, können natürlich auch mehrere, parallel laufende Streifen mitextrudiert werden.

Eine solche Vorgangsweise bietet sich im besonderen dann an, wenn es sich um Schläuche handelt, die bereits auf die eine oder andere Weise mit einem Röntgen-Kontrastmittel ausgerüstet sind: In einem solchen Fall wird das Silberpulver einfach dem das Kontrastmittel enthaltenden Streifen zugemischt oder sogar, in gesundheitlich besonders heiklen Fällen, direkt als Kontrastmittel verwendet werden, zumal sein Atomgewicht ja in derselben Größenordnung liegt wie der des vielfach für diesen Zweck benutzten Bariums (bzw. seiner Verbindungen).

Patentansprüche

1. Kunststoffgegenstand, dadurch gekennzeichnet, daß er auf und/oder unter der Oberfläche me-

tallisches Silber aufweist.

2. Kunststoffgegenstand nach Anspruch 1 in Form eines Schlauches.

3. Schlauch nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß an seiner Oberfläche(n) Silberdraht und/oder Silberlitze aufgebracht ist.

4. Schlauch nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Draht in einer beim Extrusionsvorgang hergestellten Nut eingebracht wird.

5. Schlauch nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Draht parallel zur Längsrichtung des Schlauches angeordnet ist.

6. Schlauch nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Draht schraubenförmig um die Längsachse des Schlauches angeordnet ist.

7. Gegenstand nach Anspruch 1, erhältlich durch Versilbern eines Kunststoffgegenstands mit Hilfe eines Ziehsteins aus Silber.

8. Gegenstand nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff Polyvinylacetat oder Polyethylen ist.

9. Gegenstand nach Anspruch 1, erhältlich durch Behandeln eines Gegenstands mit einer Dispersion von kolloidalem Silber.

10. Gegenstand nach Anspruch 1, erhältlich durch Behandeln eines Gegenstands mit einer Dispersion von Silberpulver.

11. Gegenstand nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Silberpulver eine Korngröße von unter 10 µm aufweist.

12. Gegenstand nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Silber unter der Oberfläche des Gegenstands vorliegt.

13. Verfahren zur Herstellung eines Schlauches nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein Begleitdraht aus Silber während des Extrusionsvorgangs in das Schlauchmaterial eingearbeitet wird.

14. Verfahren zur Herstellung eines Schlauches nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein Begleitdraht aus Silber nach dem Extrusionsvorgang in bereits vorextrudierte Nuten eingepreßt wird.

15. Verfahren zur Herstellung eines Gegenstands nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche eines Gegenstands mit einem Ziehstein aus Silber behandelt wird.

16. Verfahren zur Herstellung eines Gegenstands nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein Gegenstand mit einer Dispersion von kolloidalem pulverisiertem Silber behandelt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion eine wäßrige Dispersion ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion ein oder mehrere Tenside enthält.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion auf einen leicht alkalischen pH-Wert eingestellt wird.

20. Verfahren zur Beschichtung eines Schlauches nach einem der Ansprüche 2 bis 6 auf der Innenseite, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dispersion von kolloidalem Silber in den Schlauch eingebracht wird, und mittels einer Schlauchpumpe im Schlauch verteilt wird.

21. Verwendung des Gegenstands nach einem der

Ansprüche 1 bis 12 zur langsamen Freigabe von Silberionen.

22. Verwendung nach Anspruch 20 im medizinischen Bereich als Bakterizid.

23. Verwendung des Gegenstands nach einem der Ansprüche 1 bis 12 als Röntgenkontrastmittel. 5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -